

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-302677  
(43)Date of publication of application : 31.10.2000

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/20  
A23K 1/16  
A23L 1/30  
A61K 31/00  
A61K 31/355  
A61K 45/08

---

(21)Application number : 11-152448

(71)Applicant : KOOWA TECHNO SEARCH:KK  
IDEMITSU PETROCHEM CO LTD

(22)Date of filing : 21.04.1999

(72)Inventor : IIJIMA SHIGEKO  
KAWAGISHI FUMIKAZU  
YAMADA KEIKO  
YAHIRO KENICHI

---

**(54) MEDICINE AND FOOD/FEED COMPOSITION HAVING IMPROVING ACTION ON CARNITINE SELF PRODUCTION ABILITY**

**(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain both a medicine and the subject composition having improving action on carnitine self production ability and excellent safety by making the medicine and the subject composition include at least  $\gamma$ -linolenic acid as an active ingredient.

**SOLUTION:** The medicine and the food/feed composition comprise  $\gamma$ -linolenic acid alone or  $\gamma$ -linolenic acid and a fat-soluble antioxidant (preferably vitamin E, coenzyme Q, ascorbyl palmitate, or the like, especially preferably vitamin E) as active ingredients. The amount of the fat-soluble antioxidant is  $\leq$  50 wt.%, preferably 1-50 wt.% based on the  $\gamma$ -linolenic acid. The medicine can be administered as a capsule, for example, packed into a gelatin capsule. The capsule contains 50 mg of  $\gamma$ -linolenic acid and the daily dose is preferably 1-10 capsules for a patient requiring administration (preferably dialysis patient). The food/feed composition is useful for improving endurance and moving ability during exercise.

## \* NOTICES \*

JPPO and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

## [Claim(s)]

[Claim 1] Medicine which has a carnitine self-production ability improving action which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

[Claim 2] A carnitine self-production ability improving agent which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent according to claim 1 or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

[Claim 3] A carnitine self-production ability improving agent of an artificial dialysis patient who makes an active principle a gamma-linolenic acid independent according to claim 1 or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

[Claim 4] Foodstuffs and a feed composition which has a carnitine self-production ability improving action containing a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

JP0 and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

## [0001] [Field of the Invention] The medicine with which this invention has a useful carnitine self-production ability improving action in a medical field. And it is related with the foodstuffs and the feed

composition which has a useful carnitine self-production ability improving action in a food field (a sport and dietic foods), the feed fields (livestock, the animal for a game, pet food, etc.), etc.

[0002] [Description of the Prior Art] It is known for the artificial dialysis patient that the symptoms of various complication will develop by abolition and the dialysis act of a kidney function of having achieved work important for constant maintenance.

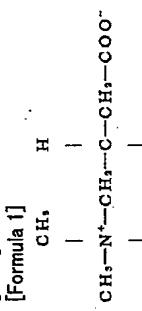
[0003] An artificial dialysis patient's skin pruritus therapy constituent and hyperparathyroidism therapy constituent (JP,7-233062,A) in which this applicant already contains gamma-linolenic acid etc. to such an artificial dialysis patient's complication, An artificial dialysis patient's external preparations for a bone disease therapy (JP,9-295836,A), the medicine which has a fluidity-of-blood improving action further and foodstuffs and a feed composition (JP,10-147523,A) are already proposed.

[0004] By medicating an artificial dialysis patient (henceforth a dialysis patient) with the constituent containing gamma-linolenic acid etc. according to these inventions, It became possible to contribute to pain mitigation etc. of the bone disease which reduces the itching and parathyroid hormone secretion and is caused by renal rickets and dialysis amyloidosis. When the mobility of red corpuscles or leucocytes improved, by improving a blood flow and especially attaining stabilization of leucocytes showed that discharge of the inflammatory substance from leucocytes was controlled as much as possible, and was expected from prevention and an improvement of arteriosclerosis and various inflammatory diseases.

[0005] By the way, it is known for the dialysis patient that the self-production ability of carnitine fell greatly and has fallen into the chronic shortage of carnitine.

[0006] As this cause, although carnitine is compounded mainly with liver and the kidney, Although there are mainly meat and dairy products in a dialysis patient as a supply source of that self-production ability is failing by abolition of a kidney function, and the carnitine from foodstuffs, Generally, by a dialysis patient, since it is water-soluble low molecule amine like cutting down the intake of these foodstuffs, and the following structural formula, it is possible to be removed by dialysis etc.

## [0007] [Formula 1]



[0008] Carnitine is indispensable as a carrier which carries fatty acid into a mitochondrion in a fatty-acid-oxidation system, and 90% is said to be distributed in muscles, such as skeletal muscle and a myocardium, in the human body. After it serves as acyl CoA, it combines with carnitine and the free

fatty acid incorporated into muscles serves as acyl carnitine, it receives beta oxidation within a mitochondrion, goes into TCA cycle, and serves as an important energy source of ATP production. [0009] It is said that 95% of the energy acquired from fatty acid oxidation is acquired from the long chain fatty acid which needs carnitines, such as stearic acid, palmitic acid, oleic acid, linoleic acid, and arachidonic acid.

[0010] Therefore, in the dialysis patient in a chronic carnitine insufficient state, the muscular obstacle from which QOL(s), such as energy shortage and a shortage of the vital force, skeletal muscle disability, or muscular pain, difficulty in walking, etc. which interfere also with a continuous muscular convulsion and everyday activity, are prevented is caused. In particular, like the heart, by the organ which needs a lot of energies, when evils, such as cardiac obstacles, such as arrhythmia, are brought about or energy supply becomes insufficient, there is a possibility of causing sudden cardiac arrest. [0011] Although the carnitine by which artificial composition was carried out, and the carnitine extracted from meat and dairy products are known as a supply source of carnitine and these are supplied conventionally if needed, it is only symptomatic therapy to the last, and is not what aimed at improvement in the carnitine production ability in the self-inside of the body.

[0012] [Problem(s) to be Solved by the Invention] The result to which this artificer repeated research wholeheartedly about the usefulness of gamma-linolenic acid succeedingly, When the dialysis patient was medicated with gamma-linolenic acid and vitamin E, the carnitine concentration in blood which was a low value is gone up, and it knows that the self-production ability of the carnitine in a dialysis patient will be improved, and came to complete this invention.

[0013] That is, an object of this invention is to provide the medicine excellent in safety which has a self-production ability improving action of carnitine, and foodstuffs and a feed composition. [0014] A report that the dialysis patient was medicated with gamma-linolenic acid and the self-production ability of carnitine has been improved is unprecedented, and this artificer performs it for the first time. The report to which it is supposed that the self-production ability of carnitine was raised is not made at all by prescribing a specific ingredient for the patient until now.

[0015] [Means for Solving the Problem] This invention according to claim 1 provides medicine which has a carnitine self-production ability improving action which makes an active principle a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant. [0016] This invention according to claim 4 provides foodstuffs and a feed composition which has a carnitine self-production ability improving action containing a gamma-linolenic acid independent or gamma-linolenic acid, and a lipophilicity anti-oxidant.

[0017] [Embodiment of the Invention] Hereafter, this invention is explained. The gamma-linolenic acid used by this invention is an endogenous substance known as essential fatty acid n-6 system, and conversion generation is carried out by enzyme delta-6 desaturase from linoleic acid. Although this stage is a rate determining step of the n-6 fatty acid metabolic turnover, it is said that this enzyme activity is weak, could be weakened further and has moreover interfered with the conversion to gamma-linolenic acid from linoleic acid by various factors, such as diabetes mellitus, alcoholic ingestion, aging, and zinc lack. The metabolic turnover from gamma-linolenic acid to dihomo-gamma-linolenic acid is performed promptly. Therefore, the gamma-linolenic acid used by this invention is a thing of a broad sense containing gamma-linolenic acid in a narrow sense, dihomo-gamma-linolenic acid, and these derivatives. Especially in this specification, unless it refuses with gamma-linolenic acid in a narrow sense, gamma-linolenic acid in a broad sense shall be pointed out.

[0018] The medicine which has a carnitine self-production ability improving action of this invention, or the foodstuffs and the feed composition which has a carnitine self-production ability improving action, Make into an active principle what added the lipophilicity anti-oxidant to gamma-linolenic acid besides such a gamma-linolenic acid independent, or (The medicine which has the carnitine self-production ability improving action according to claim 1). Or it contains (the foodstuffs and feed composition which has the carnitine self-production ability improving action according to claim 4). The carnitine self-production ability improving action indicated here refers to a concept including both the operation which raises the carnitine self-production ability which is falling (it brings close to a healthy value), and the operation which raises carnitine self-production ability further although it is a healthy range, for example like a dialysis patient.

[0019]It cannot be overemphasized that the "medicine" in this invention according to claim 1 is what is used for sick diagnosis of people, a therapy, treatment, or prevention. Specifically in this invention according to claim 1, "medicine" refers to the "drugs" on the Pharmaceutical Affairs Law.

[0020]Although the above-mentioned gamma-linolenic acid is obtained from vegetation, such as filamentous bacteria, such as the Muco (Muco) group, the Mortierella (Mortierella) group, and the Rhizopus (Rhizopus) group, or an evening primrose, and BORA, JI, and the fats and oils further contained in algae, such as Spirulina, etc. These may be used as they are and the extract from these and the further refined thing may be used. Gamma-linolenic acid can also be obtained by chemosynthesis and what is marketed may be used for it.

[0021]Gamma-linolenic acid is a biogenic substance originally contained in a mother's milk, and the health promotion effect is accepted from a nutritional viewpoint, it is the ingredient widely used also in the animal feed fields, such as health food and pet food, from the former, and there is no problem in particular in safety. Although there are a thing from microorganism and a chemical composition also about dihomo-gamma-linolenic acid, there is no restriction in particular about the origin.

[0022]As a derivative of gamma-linolenic acid in a narrow sense or dihomo-gamma-linolenic acid, salts produced by acting by an equimolar ratio in an inorganic and organic base, such as the ester obtained by the reaction of these and various alcohols, for example, ethyl ester, glycerol ester, and phospholipid, for example, sodium salt, potassium salt, etc. are mentioned.

[0023]By the way, in the newborn infant, using fatty acid actively as a calorie source is known well, and the foreign carnitine by mother's milk serves as a subject in this case. However, although the carnitine concentration in mother's milk is lower than the carnitine concentration contained in almost all synthetic milk, it is said that a maternal feeding child's carnitine concentration in blood is higher than a bottle-fed child's carnitine concentration in blood (Carnitine and development of newborn Schmid-Sommerfeld and E. others.) adipose tissue Pediat.Ras., 12:660, 1978. It contributed to improvement in carnitine self-production ability [in / in the gamma-linolenic acid which this artifice took in through mother's milk / a newborn infant] about this cause, and this thinks that active fatty acid use in a newborn infant is enabled.

[0024]In the foodstuffs and the feed composition which has the medicine or carnitine self-production ability improving action which has a carnitine self-production ability improving action of this invention, although gamma-linolenic acid like the above may be used independently, what added the lipophilicity anti-oxidant to gamma-linolenic acid can also be used. It is preferred to use the vitamin E considered that vitamin E, coenzyme Q, ascorbyl palmitate, ASUKORIBURISUTEARETO, beta carotene, lycopene, etc. can be mentioned, and it can contribute to the stability of a cell membrane also in these as a lipophilicity anti-oxidant.

[0025]In this case — a lipophilicity anti-oxidant receives gamma-linolenic acid — usually — 50 or less % of the weight — desirable — 1 to 50 % of the weight — it is used at 2 to 30% of the weight of a rate comparatively more preferably.

[0026]Although the medicine, or the foodstuffs and the feed composition which has a carnitine self-production ability improving action of this invention consists of the above-mentioned ingredient fundamentally, if needed The unsaturated fatty acid of n-3 systems, such as alpha-linoleic acid, eicosapentaenoic acid, and docosahexaenoic acid, Saturated fatty acid, such as unsaturated fatty acid of n-9 systems, such as unsaturated fatty acid of n-7 systems, such as unsaturated fatty acid of n-5 systems, such as milli strike oleic acid, and palmitoleic acid, oleic acid, and erucic acid, lauric acid, and myristic acid, may be added at an arbitrary rate.

[0027]When considering it as a food constituent, it cannot be overemphasized that it is necessary to use as an additive what is permitted on Food Sanitation Law.

[0028]Although the medicinal pharmaceutical form in particular that has a carnitine self-production ability improving action of this invention is not limited, A kind or two or more sorts of things which are chosen from gamma-linolenic acid in a narrow sense, dihomo-gamma-linolenic acid, and these derivatives. Or the extract obtained from fats and oils, such as above-mentioned Hyphomycetes and vegetation, is mixed with a harmless kind or two or more sorts of vehicles, the carrier, the excipient, the integrated agent, the antiseptic, stabilizer, and the flavor agent which are generally permitted on pharmaceutical preparation, Injections, such as oral administration agent, sterile solution agents, such as a tablet, a granule, a capsule, and liquor, and a suspension agent; what was used as the infusion solution can be used. These can be conventionally manufactured using publicly known art.

[0029]For example, a kind or two sorts or more of things chosen from gamma-linolenic acid in a narrow sense, dihomo-gamma-linolenic acid, and these derivatives. The \*\* agent of the sweetening agents, such as expansion agents, such as excipients, such as cornstarch and gelatin, and microcrystalline cellulose, potatosstarch, and sodium alginate, milk sugar, and sucrose, etc. can be carried out, and it can be considered as a tablet, a granule, etc. In accordance with a conventional method, an elasticity gelatine capsule, a hard gelatine capsule, etc. can be filled up with the mixture of gamma-linolenic acid and other oil and fat, and a capsule can be prepared. It can also be considered as the cyclodextrin inclusion thing of cyclodextrin and gamma-linolenic acid with a conventional method.

[0030]Although what is necessary is just to only mix the above-mentioned ingredient in considering it as foodstuffs and a feed composition, such a constituent may be pharmaceutical-preparation-ized like the above, this may be taken in, and these things may be further mixed with foodstuffs or feed. When considering it especially as a food constituent, it can also mix into various foodstuffs, such as common foodstuffs, for example, a wafer, jelly, a dressing, and margarine. The kind in particular of foodstuffs which can be mixed does not have restriction.

[0031]What is necessary is just to set up suitably the quantity of gamma-linolenic acid in a narrow sense, dihomo-gamma-linolenic acid, and these derivatives about the amount of administration (administration) according to the age of a patient and an ingestion person, the clinical recording, the kind of disease, condition, etc. usually — as gamma-linolenic acid — the range of 5-5000mg/day — it is the range of 10-2,000mg/day preferably, and what is necessary is just to use in the 30-1,000mg/day range more preferably. When a dose decreases too much, it becomes impossible to obtain the improving action of sufficient carnitine self-production ability. It may be every other day and what is necessary is just to set up suitably according to the age of a patient and an ingestion person, the clinical recording, the kind of disease, condition, etc., although administration is generally performed every day.

[0032]A product is prescribed for the patient in the form of the capsule with which the gelatine capsule was filled up, including gamma-linolenic acid 50 mg, the self-production ability of carnitine falls and, specifically, the patient with whom it has interfered at use of fatty acid is medicated with a capsule with the dose of about 1-10 capsules per day, for example.

[0033]The medicine which has a carnitine self-production ability improving action of this invention according to claim 1 is excellent in safety, and especially useful as a dialysis patient's carnitine self-production ability improving agent as people's carnitine self-production ability improving agent. In people of the dialysis patients and diabetes of diabetic nephropathy, and also these reserve groups. It becomes possible for carnitine self-production ability to be supplied with a substituted part of the energy, accompanying restriction of the amount of sugar uptake from a meal with the energy acquired by the promotion of oxidation of fatty acid by improving, and is useful to diabetic progress prevention.

[0034]The foodstuffs and the feed composition which has the carnitine self-production ability improving action according to claim 4, Since it excels in safety, the energy supply obtained by promoting fatty acid oxidation can save the energy expenditure from the glyogen accumulated in muscles and drain of glycogen can be controlled as much as possible, it is useful to improvement in people, the tenacity at the time of movement of an animal, or an athletic ability, and the promotion of combustion of fatty acid is still more useful to the prevention from obesity.

[0035]Hereafter, an example explains this invention in detail.

The example 1 (manufacture of a capsule) of manufacture

The agitation mix of fats-and-oils 235 weight section which contains gamma-linolenic acid about 22% of the weight, and the vitamin-E (mix-\*\*\*\* phenol) 65 weight section is carried out by the usual method. The gelatine capsule (the Fuji Capsule Co., Ltd. make, football type No.5) was filled up, and the capsule which contains 50 mg of gamma-linolenic acid in 1 capsule was manufactured.

[0036]The fats and oils containing the above-mentioned gamma-linolenic acid used for JP 63-283589, A what was extracted by the method of the statement. That is, the fats and oils containing gamma-linolenic acid were obtained from the culture object of Mucoor SHIROSHINERODESU (Mucor circinelloides) HUT (FERM P-3259), by extracting with a n-hexane extraction method.

[0037]Example 1 (clinical trial)

Five dialysis patients were made to take the capsule obtained in the example 1 of manufacture for

ten to 19 weeks at a rate of six capsules for one day (with dose of 300 mg per day as [Name], gamma-linolenic acid), each before administration and after the end of administration — it collected blood before dialysis and the total carnitine concentration (μmol/L) in a blood serum was measured. The result was summarized in Table 1.

[0038] Measurement of carnitine was performed by the method (CLINICHEM.31/5,754-757.1985) of J.Manuel Paz and others. This measuring method is used as a general-purpose method of carnitine. [0039]

[Table 1] 表 1. 緩カルニチンの血中濃度 (μmol/L)

患者	服用期間	服用前	服用終了後
A	10週間	3.4.4	4.4.4
B	14週間	3.6.4	3.9.8
C	15週間	4.3.3	4.7.9
D	15週間	3.2.8	4.0.5
E	11週間	4.5.1	5.8.6
平均値±標準偏差		38.4 ± 5.483	46.24 ± 7.637*

\* 検定 :  $p < 0.01$  vs 服用前

なお、血清中の総カルニチンの正常値は、4.5～9.1 (μmol/L) である。

[0040] It turns out that the total carnitine concentration in blood is rising in every case by administration of gamma-linolenic acid, and it goes even into a normal range in the patient C, and the self-production ability of carnitine is improving further in the patient E who was a normal range so that clearly from Table 1. It is distinct that the self-production ability of carnitine indispensable to combustion of fatty acid is improving by administration of the constituent applied to this invention by this.

[0041] In this clinical example, the therapy special before and after an administration start was not performed, and the kind or quantity of medication were not changed during duration of drug exposure, either. Abnormalities in particular were not observed in the clinical laboratory test result currently performed periodically, either, but it turned out that there is no problem also in safety.

[0042] This artificer has already done the acute toxicity test (single-dose toxicity study) which used SD system rat about gamma-linolenic acid content fats and oils, and it has reported that there is no problem in particular in safety (JP,10-147525,A).

[Effect of the Invention] The foodstuffs and the feed composition which has the medicine which has a carnitine self-production ability improving action of this invention according to claim 1, and a carnitine self-production ability improving action of this invention according to claim 4 are excellent also in safety, and does not have evils, such as side effects, by prolonged administration, either. [0044] Since the medicine which has a carnitine self-production ability improving action of this invention according to claim 1 can raise the self-production ability of carnitine indispensable to combustion of fatty acid, it prevents and improves the muscular obstacle which interferes with fatty acid combustion and is encountered in it with the shortage of carnitine. So, the medicine which has a carnitine self-production ability improving agent of this invention according to claim 1 is useful as a carnitine self-production ability improving agent of the dialysis patient who is in a chronic carnitine insufficient state especially as people's carnitine self-production ability improving agent.

[0045] That is, the muscular obstacle which checks a dialysis patient's QOL, for example, a continuous muscular convulsion, energy shortage and the shortage of the vital force, skeletal muscle disability, or muscular pain, difficulty in walking, etc. is useful as a preventive medicine which prevents cardiac obstacles and sudden cardiac arrests, such as arrhythmia, beforehand especially. It becomes possible for carnitine self-production ability to be supplied with the dialysis patient and diabetic of diabetic nephropathy, and the insufficiency of the energy further accompanying the sugar uptake restrictions from the meal of people of these reserve groups with the energy which improved and was acquired by the promotion of oxidation of fatty acid, and can contribute to diabetic progress prevention.

[0046] The foodstuffs and the feed composition which has the carnitine self-production ability improving action according to claim 4 are excellent in safety. Since the energy expenditure from the glycogen accumulated in muscles can be cut down and drain of glycogen can be controlled as much as possible by energy supply obtained by promoting fatty acid degradation. For example, it is useful to improvement in the tenacity of animals for a game, such as a sport player, and a racehorse, a race dog, or an athletic ability, and further by promotion of fatty acid combustion of fatty acid. The vital force is given to livestock and the pet which have fallen into energy shortage and the shortage of the vital force, or it is useful to the prevention from obesity of the pet which him has in those who tend to develop lack of exercise, or a home.

[Translation done.]

**MEDICINE AND FOOD/FEED COMPOSITION HAVING IMPROVING ACTION ON CARNITINE SELF PRODUCTION ABILITY****Publication number:** JP2000302677**Publication date:** 2000-10-31**Inventor:** IIJIMA SHIGEKO; KAWAGISHI FUMIKAZU; YAMADA KEIKO; YAHIRO KENICHI**Applicant:** KOOWA TECHNO SEARCH KK; IDEMITSU PETROCHEMICAL CO**Classification:****- international:** A23L1/30; A23K1/16; A61K31/00; A61K31/20; A61K31/202; A61K31/355; A61K45/08; A61P43/00; A23L1/30; A23K1/16; A61K31/00; A61K31/185; A61K31/352; A61K45/00; A61P43/00; (IPC1-7): A61K31/20; A23K1/16; A23L1/30; A61K31/00; A61K31/355; A61K45/08**- European:****Application number:** JP19990152448 19990421**Priority number(s):** JP19990152448 19990421**Report a data error here****Abstract of JP2000302677**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain both a medicine and the subject composition having improving action on carnitine self production ability and excellent safety by making the medicine and the subject composition include at least  $\gamma$ -linolenic acid as an active ingredient. **SOLUTION:** The medicine and the food/feed composition comprise  $\gamma$ -linolenic acid alone or  $\gamma$ -linolenic acid and a fat-soluble antioxidant (preferably vitamin E, coenzyme Q, ascorbyl palmitate, or the like, especially preferably vitamin E) as active ingredients. The amount of the fat-soluble antioxidant is  $\leq 50$  wt %, preferably 1-50 wt % based on the  $\gamma$ -linolenic acid. The medicine can be administered as a capsule, for example, packed into a gelatin capsule. The capsule contains 50 mg of  $\gamma$ -linolenic acid and the daily dose is preferably 1-10 capsules for a patient requiring administration (preferably dialysis patient). The food/feed composition is useful for improving endurance and moving ability during exercise.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-302677

(P2000-302677A)

(43)公開日 平成12年10月31日 (2000.10.31)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマート(参考)
A 6 1 K 31/20	6 0 2	A 6 1 K 31/20	6 0 2 2 B 1 5 0
A 2 3 K 1/16	3 0 1	A 2 3 K 1/16	3 0 1 F 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/00	6 4 3	A 6 1 K 31/00	6 4 3 D 4 C 0 8 6
	31/355		31/355 4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 4 書面 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-152448

(71)出願人 594030742

株式会社コワテクノサーチ

大阪市中央区本町1丁目5番7号

(22)出願日 平成11年4月21日 (1999.4.21)

(71)出願人 000183657

出光石油化学株式会社

東京都墨田区横網一丁目6番1号

(72)発明者 飯島 茂子

茨城県つくば市観音台1-17-9

(72)発明者 川岸 史和

大阪府河内長野市上田町532番地24

(72)発明者 山田 恵子

大阪府大阪市中央区内平野町2-2-6

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 カルニチン自己産生能改善作用を有する医薬および食品・飼料組成物

(57)【要約】

【課題】 脂肪酸の燃焼に不可欠なカルニチンの自己産生能改善作用を有する、安全性に優れた医薬、並びに食品・飼料組成物を提供することを目的とする。

【解決手段】 ① $\alpha$ -リノレン酸単独または $\alpha$ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とするカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬と、② $\alpha$ -リノレン酸単独または $\alpha$ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを含有することを特徴とするカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヤーリノレン酸単独またはヤーリノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とするカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬。

【請求項2】 請求項1記載のヤーリノレン酸単独またはヤーリノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とするカルニチン自己産生能改善剤。

【請求項3】 請求項1記載のヤーリノレン酸単独またはヤーリノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とする人工透析患者のカルニチン自己産生能改善剤。

【請求項4】 ヤーリノレン酸単独またはヤーリノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを含有することを特徴とするカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 この発明は、医療分野において有用なカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬、ならびに食品分野（スポーツおよびダイエット用食品）、飼料分野（家畜、競技用動物やペットフードなど）等において有用なカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 人工透析患者では恒常性維持に重要な働きを果たしている腎機能の廃絶および透析行為により様々な合併症が発症することが知られている。

【0003】 このような人工透析患者の合併症に対して、この出願人は既に、ヤーリノレン酸等を含有する人工透析患者の皮膚うず症治療組成物および副甲状腺機能亢進症治療組成物（特開平7-233062号公報）、人工透析患者の骨疾患治療用外用剤（特開平9-295936号公報）、さらに血液流動性改善作用を有する医薬及び食品・飼料組成物（特開平10-147523号公報）を既に提案している。

【0004】 これらの発明によれば、ヤーリノレン酸等を含有する組成物を人工透析患者（以下、透析患者という）に投与することにより、かゆみ、副甲状腺ホルモン分泌を低下させ、また腎性骨異常症や透析アミロイドーシスにより惹起される骨疾患の痛み軽減などに寄与することが可能となった。また、赤血球や白血球の流動性が向上することにより、血流が改善され、とりわけ白血球の安定化が図られることにより、白血球からの炎症性物質の放出が可及的に抑制され、動脈硬化や様々な炎症性疾患の予防・改善に期待されることが判った。

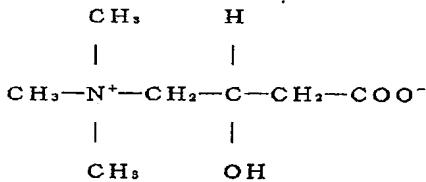
【0005】 ところで、透析患者ではカルニチンの自己産生能が大きく低下し、慢性的なカルニチン不足に陥っていることが知られている。

【0006】 この原因としては、カルニチンは主として肝臓と腎臓で合成されるが、透析患者では腎機能の廃絶により自己産生能が低下していること、また食品からのカルニチンの供給源としては、主として肉類や乳製品が

あるが、一般に透析患者ではこれらの食品の摂取量を控えていること、および下記構造式の如く水溶性の低分子アミンであるため透析により除去されるとなどが考えられる。

## 【0007】

## 【化1】



【0008】 カルニチンは、脂肪酸酸化系において脂肪酸をミトコンドリア内へ運ぶキャリアとして不可欠であり、人体の中では90%が骨格筋・心筋といった筋肉の中に分布しているといわれている。筋肉に取り込まれた遊離脂肪酸はアシルC<sub>0</sub>Aとなったのち、カルニチンと結合してアシルカルニチンとなり、ミトコンドリア内でβ酸化を受け、TCAサイクルへ入り、ATP産生の重要なエネルギー源となっている。

【0009】 また、脂肪酸酸化から得ているエネルギーの95%は、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸等のカルニチンを必要とする長鎖脂肪酸から得られているという。

【0010】 したがって、慢性的なカルニチン不足状態にある透析患者では、持続的な筋肉痙攣、日常活動にも支障をきたすエネルギー不足・活力不足、骨格筋衰弱もしくは筋肉痛・歩行困難等のQOLが阻害される筋肉障害を起こす。特に、心臓のように多量のエネルギーが必要な臓器では、不整脈等の心障害などの弊害をもたらしたり、エネルギー供給が不充分となった場合には、突然の心停止を招くおそれがある。

【0011】 従来、カルニチンの供給源としては、人工合成されたカルニチンや肉類・乳製品から抽出されたカルニチンが知られており、必要に応じてこれらが供給されているが、飽くまでも対症療法に過ぎず、自己体内におけるカルニチン産生能の向上を図ったものではない。

## 【0012】

【発明が解決しようとする課題】 この発明者らは、引き続きヤーリノレン酸の有用性について鋭意研究を重ねた結果、ヤーリノレン酸とビタミンEとを透析患者に投与したところ、低値であった血中カルニチン濃度が上昇し、透析患者におけるカルニチンの自己産生能が改善されることを知り、この発明を完成するに至った。

【0013】 すなわち、この発明は、カルニチンの自己産生能改善作用を有する、安全性に優れた医薬、ならびに食品・飼料組成物を提供することを目的とするものである。

【0014】 なお、ヤーリノレン酸を透析患者に投与し、カルニチンの自己産生能が改善されたとの報告はこ

これまでになく、この発明者らが初めて行ったものである。また、特定の成分を投与することによりカルニチンの自己産生能を高めたとする報告は、これまで全くなされていない。

【0015】

【課題を解決するための手段】請求項1記載のこの発明は、 $\gamma$ -リノレン酸単独または $\gamma$ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを有効成分とするカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬を提供するものである。

【0016】また、請求項4記載のこの発明は、 $\gamma$ -リノレン酸単独または $\gamma$ -リノレン酸と脂溶性抗酸化剤とを含有することを特徴とするカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物を提供するものである。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、この発明について説明する。この発明で用いられる $\gamma$ -リノレン酸はn-6系必須脂肪酸として知られる内因性の物質であり、リノール酸より酵素 $\delta$ 6-デサチュラーゼにより変換生成される。この段階がn-6系脂肪酸代謝の律速段階となっているが、この酵素活性は弱く、しかも糖尿病、アルコール摂取、加齢、亜鉛欠乏などの種々の要因によってさらに弱められ、リノール酸から $\gamma$ -リノレン酸への変換に支障をきたしているといわれている。 $\gamma$ -リノレン酸からジホモ- $\gamma$ -リノレン酸への代謝は迅速に行われる。したがって、この発明で用いる $\gamma$ -リノレン酸とは、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸およびこれらの誘導体を含む広義のものである。なお、この明細書においては、特に狭義の $\gamma$ -リノレン酸と断らない限り、広義の $\gamma$ -リノレン酸を指すものとする。

【0018】この発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬、あるいはカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物は、このような $\gamma$ -リノレン酸単独の他、 $\gamma$ -リノレン酸に脂溶性抗酸化剤を加えたものを有効成分としたり（請求項1記載のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬）、あるいは含有したり（請求項4記載のカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物）するものである。また、ここで記載されるカルニチン自己産生能改善作用とは、例えば透析患者のように、低下しているカルニチン自己産生能を向上させる（健常値に近づける）作用と、健常範囲ではあるがカルニチン自己産生能をさらに向上させる作用との両方を含む概念を指す。

【0019】なお、請求項1記載のこの発明における「医薬」とは、人の病気の診断、治療、処置または予防のため使用されるものであることは言うまでもない。具体的には、請求項1記載のこの発明において、「医薬」とは、薬事法上の「医薬品」を指す。

【0020】上記 $\gamma$ -リノレン酸は、ムコール（Mucor）属、モルティエラ（Mortierella）属、リゾpus（Rizopus）属等の糸状菌、あるいは

は月見草、ボラージ等の植物、さらにはスピルリナ等の藻類等に含まれる油脂から得られるが、これらをそのまま用いてもよいし、これらからの抽出物や、さらに精製したものを用いてもよい。また、 $\gamma$ -リノレン酸は、化学合成によって得ることもでき、市販されているものを使用してもよい。

【0021】なお、 $\gamma$ -リノレン酸は、元来母親の母乳中に含まれている生体成分であり、また栄養学的観点から健康増進効果が認められており、従来から健康食品やペットフードなどの動物飼料分野においても広く用いられている成分であり、安全性には特に問題はない。また、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸についても、微生物由来のものや、化学合成品があるが、起源については特に制限はない。

【0022】狭義の $\gamma$ -リノレン酸あるいはジホモ- $\gamma$ -リノレン酸の誘導体としては、これらと、各種アルコール類との反応により得られるエステル、例えばエチルエステル、グリセロールエステル、リン脂質等、あるいは無機、有機の塩基とを、等モル比で作用して得られる塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられる。

【0023】ところで、新生児ではカロリー源として脂肪酸を活発に利用していることはよく知られており、この場合母乳による外来性のカルニチンが主体となっている。しかしながら、母乳中のカルニチン濃度は、ほとんどの人工乳に含まれるカルニチン濃度よりも低いにも関わらず、母乳栄養児の血中カルニチン濃度は人工栄養児の血中カルニチン濃度よりも高いといわれている（Schmidt-Sommerfeld, E. ほか: Carnitine and development of newborn adipose tissue. Pediatr. Res., 12: 660, 1978.）。この原因についてこの発明者らは、母乳を通じて摂取した $\gamma$ -リノレン酸が、新生児におけるカルニチン自己産生能の向上に寄与し、このことが新生児における活発な脂肪酸利用を可能にしているものと考えている。

【0024】この発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬あるいはカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物においては、上記の如き $\gamma$ -リノレン酸を単独で用いてもよいが、 $\gamma$ -リノレン酸に脂溶性抗酸化剤を加えたものを用いることもできる。脂溶性抗酸化剤としては、ビタミンE、補酵素Q、アスコルビルバルミテート、アスコルビルステアレート、 $\beta$ -カロチン、リコピン等を挙げることができ、これらの中でも、細胞膜の安定性に寄与できると考えられるビタミンEを用いることが好ましい。

【0025】この場合、脂溶性抗酸化剤は、 $\gamma$ -リノレン酸に対して、通常は、50重量%以下、好ましくは1～50重量%の割合、より好ましくは2～30重量%の割合で用いられる。

【0026】この発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬あるいは食品・飼料組成物は、基本的には上記成分よりなるものであるが、必要に応じて $\alpha$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸などのn-3系の不飽和脂肪酸、ミリストオレイン酸などのn-5系の不飽和脂肪酸、パルミトオレイン酸などのn-7系の不飽和脂肪酸、オレイン酸、エルシン酸などのn-9系の不飽和脂肪酸、ラウリン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪酸を任意の割合で添加してもよい。

【0027】なお、食品組成物とする場合には、添加物としては、食品衛生法上、許容されているものを使用する必要があることは言うまでもない。

【0028】この発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬の剤型は特に限定されないが、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸およびこれらの誘導体から選ばれる一種または二種以上のもの、あるいは上記糸状菌類や植物等の油脂から得られる抽出物を、一般に製剤上許容される無害の一種または二種以上のベヒクル、担体、賦形剤、統合剤、防腐剤、安定剤、香味剤と共に混和して、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤等の内服剤；無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射薬；輸液としたものを用いることができる。これらは、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0029】例えば、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸およびこれらの誘導体から選ばれる一種または二種以上のものと、コーンスター、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を配剤して、錠剤、顆粒剤などとすることができる。また、常法に従い、 $\gamma$ -リノレン酸と他の油脂類との混合物を軟質ゼラチンカプセル、硬質ゼラチンカプセル等に充填して、カプセル剤を調製することができる。さらに、常法により、シクロデキストリンと $\gamma$ -リノレン酸とのシクロデキストリン包接物とすることもできる。

【0030】なお、食品・飼料組成物とする場合には、上記成分を単に混合すればよいが、このような組成物を、上記と同様にして製剤化し、これを摂取してもよいし、さらにこれらのものを食品や飼料と混ぜ合わせてもよい。特に食品組成物とする場合には、一般的の食品、例えばウエハース、ゼリー、ドレッシング、マーガリンなど各種食品中に混ぜ合わせることもできる。混ぜ合わせ得る食品の種類は特に制限がない。

【0031】投与（服用）量に関しては、狭義の $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸およびこれらの誘導体の量は、患者・摂取者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等に応じて適宜設定すればよい。通常は、 $\gamma$ -リノレン酸として、5~5,000mg/日の範囲、好ましくは10~2,000mg/日の範囲であり、より好ましくは30~1,000mg/日の範囲で用いればよい。

投与量が少なくなり過ぎると、充分なカルニチン自己産生能の改善作用を得ることができなくなる。投与は、一般的には毎日行うが、隔日であってもよく、患者・摂取者の年齢、病歴、疾患の種類、症状等に応じて適宜設定すればよい。

【0032】具体的には、例えば、製品はゼラチンカプセルに充填したカプセル剤の形で投与され、カプセル剤は $\gamma$ -リノレン酸を50mg含み、カルニチンの自己産生能が低下し、脂肪酸の利用に支障をきたしている患者に1日当たり1~10カプセル程度の服用量で投与される。

【0033】請求項1記載のこの発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬は、安全性に優れ、人のカルニチン自己産生能改善剤として、特に透析患者のカルニチン自己産生能改善剤として有用である。また、糖尿病性腎症の透析患者や糖尿病患者、さらにはこれらの予備群の人々では、食事からの糖摂取量の制限に伴うエネルギーの代替分を、カルニチン自己産生能を向上することによる脂肪酸の酸化促進により得られたエネルギーで補えることが可能となり、糖尿病の進展予防に有用である。

【0034】また、請求項4記載のカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物は、安全性に優れており、脂肪酸酸化を促進することにより得られたエネルギー補給により、筋肉に蓄積されたグリコーゲンからのエネルギー消費を節約し、グリコーゲンの枯渇を可及的に抑制することができるため、人や動物の運動時における持久力や運動能力の向上に有用であり、さらに脂肪酸の燃焼促進は肥満防止に有用である。

【0035】

【実施例】以下、この発明を実施例により詳しく説明する。

#### 製造例1（カプセル剤の製造）

$\gamma$ -リノレン酸を約22重量%含有する油脂235重量部と、ビタミンE（ミックストコフェノール）65重量部とを通常の方法で混合攪拌し、ゼラチンカプセル（富士カプセル（株）製、フットボール型No.5）に充填し、1カプセル中に $\gamma$ -リノレン酸を50mg含むカプセルを製造した。

【0036】なお、上記 $\gamma$ -リノレン酸を含有する油脂は、特開昭63-283589号公報に記載の方法により抽出したものを用いた。すなわち、ムコール・シロシネロイデス（*Mucor circinelloides*）HUT（FERM P-9359）の培養菌体から、n-ヘキサン抽出法により抽出することにより、 $\gamma$ -リノレン酸を含有する油脂を得た。

【0037】実施例1（臨床試験）

製造例1で得られたカプセル剤を、透析患者5名に、1日6カプセルの割合で（すなわち、 $\gamma$ -リノレン酸として1日当たり300mgの投与量で）10~19週間服

用させた。服用前および服用終了後のそれぞれ透析前に採血し、血清中の総カルニチン濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) を測定した。結果を表1にまとめた。

【0038】カルニチンの測定は、J. Manuel Pazらの方法 (CLIN. CHEM. 31/5, 75\*)

表1. 総カルニチンの血中濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )

患者	服用期間	服用前	服用終了後
A	10週間	34.4	44.4
B	14週間	36.4	39.8
C	15週間	43.3	47.9
D	15週間	32.8	40.5
E	11週間	45.1	58.6
平均値±標準偏差		38.4 ± 5.483	46.24 ± 7.637*

t検定: \*p < 0.01 vs 投与前

なお、血清中の総カルニチンの正常値は、45～91 ( $\mu\text{mol/L}$ ) である。

【0040】表1から明らかなように、 $\gamma$ -リノレン酸の服用により血中の総カルニチン濃度がどの症例においても上昇しており、患者Cでは正常範囲にまで入り、また正常範囲であった患者Eでは更にカルニチンの自己産生能が向上していることが判る。このことにより、この発明に係る組成物の服用により、脂肪酸の燃焼に不可欠なカルニチンの自己産生能が向上していることが明らかである。

【0041】今回の臨床例においては服用開始前後には特別な治療などは行わず、また服用期間中は、投薬の種類や量も変更しなかった。なお、定期的に行われている臨床検査値にも特に異常は認められず、安全性にも問題がないことが判った。

【0042】また、この発明者らは既に、 $\gamma$ -リノレン酸含有油脂について、SD系ラットを用いた急性毒性試験（単回投与毒性試験）を行っており、安全性には特に問題がないことを報告している（特開平10-147523号公報）。

【0043】

【発明の効果】請求項1記載のこの発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬および請求項4記載のこの発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物は、安全性にも優れたものであり、長期間の投与によっても副作用などの弊害がないものである。

【0044】請求項1記載のこの発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬は、脂肪酸の燃焼に不可欠なカルニチンの自己産生能を向上させることができるた

め、カルニチン不足によって脂肪酸燃焼に支障をきたして起こる筋肉障害を予防・改善する。それ故、請求項1記載のこの発明のカルニチン自己産生能改善作用を有する医薬は、人のカルニチン自己産生能改善剤として、特に慢性的なカルニチン不足状態にある透析患者のカルニチン自己産生能改善剤として有用である。

【0045】すなわち、透析患者のQOLを阻害する筋肉障害、例えば持続的な筋肉痙攣、エネルギー不足・活力不足、骨格筋衰弱もしくは筋肉痛・歩行困難等、また特に、不整脈等の心障害や突然の心停止を未然に防止する予防薬として有用である。さらに、糖尿病性腎症の透析患者や糖尿病患者、さらにはこれらの予備群の人々の食事からの糖摂取制限に伴うエネルギーの不足分を、カルニチン自己産生能を向上し、脂肪酸の酸化促進により得られたエネルギーで補えることが可能となり、糖尿病の進展予防に寄与できる。

【0046】また、請求項4記載のカルニチン自己産生能改善作用を有する食品・飼料組成物は、安全性に優れており、脂肪酸分解を促進することにより得られたエネルギー補給により、筋肉に蓄積されたグリコーゲンからのエネルギー消費を節約し、グリコーゲンの枯渇を可及的に抑制することができるため、例えばスポーツ選手、また競走馬やレース犬などの競技用動物の持久力や運動能力の向上に有用であり、さらに脂肪酸の燃焼促進により、エネルギー不足・活力不足に陥っている家畜やペットに活力を与えたり、運動不足になりがちな人や家庭内で飼われているペットの肥満防止に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 61 K 45/08

識別記号

F I  
A 61 K 45/08

armacode (参考)

(72)発明者 八尋 賢一  
東京都中野区新井2-35-5

F ターム(参考) 2B150 AA01 AA06 AB03 AB20 DA58  
DE13 DE15  
4B018 LE02 MD13 MD23 MD26 ME01  
ME02 ME14  
4C084 AA27 MA05 NA14 ZC211  
ZC212  
4C086 AA01 AA02 BA09 MA01 MA02  
MA04 MA05 NA14 ZC21  
4C206 AA01 AA02 DA05 MA01 MA02  
MA04 MA05 NA14 ZC21